

総 説

結核感染における宿主脂質

III. 長鎖脂肪酸と結核菌

近藤 瑩子・金井 興美

国立予防衛生研究所結核部・細菌第1部

受付 昭和55年10月2日

HOST LIPIDS IN TUBERCULOUS INFECTION

III. Long-chain Fatty Acids Against Tubercle Bacilli

Eiko KONDO* and Koomi KANAI

(Received for publication October 2, 1980)

The molecule of long-chain fatty acids consists of two moieties, hydrophobic hydrocarbon chain and hydrophilic carboxyl group. Because of this chemical structure, long-chain fatty acids are surface-active, membrane-active, and cytotoxic. However, such toxicity is usually masked in vivo by being coupled with proteins or being esterified to triglycerides, phospholipids, and cholesteryl esters. In triglycerides, fatty acids serve as an energy reservoir. In phospholipids, the acyl chains of fatty acids give the membrane the properties of hydrophobicity and fluidity which interfere in many ways with the physiology of the cell.

The 3rd part of this review is concerned with the dual effects of long-chain fatty acids on tubercle bacilli, growth-supporting or growth-inhibitory depending upon the concentration and other physico-chemical factors in the environment. Particular interest was directed in the in vivo condition where free long-chain fatty acids may have a chance to act directly on the bacilli without being interfered by neutralizing activity of host proteins.

長鎖脂肪酸は分子中に疎水性の長い炭化水素鎖と親水性のカルボキシル基を有し、遊離の形では、表面活性物質として細胞傷害毒性を発揮する。それは細胞膜の脂質層にその非極性基を割り込ませることにより、膜に負の荷電を与えて透過性を高めるためといわれる。しかし生体内では脂肪酸は、血液および体液中のアルブミンと結合し、あるいはリン脂質や中性脂肪のようなエステル型として存在し、その毒性はマスクされている。トリグリセライドは脂肪酸の生体内における運搬型でもあり、貯蔵型でもあつて、この脂質に含まれるパルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸等はエネルギー源

として利用される¹⁾。

一方、コレステロールとともに生体膜の構成脂質としてのリン脂質中の脂肪酸組成は、同じく炭素数16と18の飽和および不飽和の脂肪酸が主要をなし、これに加えて炭素数20の不飽和、アラキドン酸が注目されており、これら脂肪酸の分子種を異にするリン脂質の存在が、生体膜の構造と機能に影響を与えている。

長鎖脂肪酸がアルブミン等の蛋白と結合した形では結核菌に利用されて発育支持に働き、また、特定の炭素数、あるいは二重結合をもつた長鎖脂肪酸が、遊離の型で抗酸菌に強い抗菌力を発揮することが古くから知られてい

* From Department of Tuberculosis, National Institute of Health, 2-10-35, Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo 141 Japan.

る²³⁾。

1) 結核菌発育因子としての宿主脂質

この問題は結核菌の均等培養のため、非イオン性の表面活性剤(Tween 80)の利用を試みた Dubos らの仕事に関連して出発した⁴⁾。培地へ微量接種された菌の発育のためには、Tween 80に含まれるオレイン酸の毒性を中和するという意味で、アルブミンの添加の必要性が認められた⁵⁾。しかし、Hirsh⁶⁾はアルブミンより効率的に脂肪酸を吸着するはずの炭末添加が、アルブミンほどには菌の発育を支持しないので、これはアルブミン中に少量存在する何かが更に発育促進に働いている可能性を示唆した。Dubos 自身⁷⁾もこの可能性を認めたが、非蛋白性であり、熱に安定であるその物質が何であるかについては結論が得られなかつた。最近、分析技術の進歩をふまえた Lynn らの研究⁸⁾は、脱脂アルブミンの発育促進効果がなお残存している脂肪酸(パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸)によるものであり、結核菌はこれら脂肪酸を唯一の炭素源として発育しうることを証明した。McCarthy⁹⁾も *M. avium* においてパルミチン酸の利用されることを報じている。いずれもアルブミンの共存においてその効果が発揮されている。アルブミンが脂肪酸のカルボキシル基と結合するという報告¹⁰⁾は、長鎖脂肪酸が栄養源として利用されるためには、カルボキシル基がマスクされる必要性を示唆している。更に脂肪酸の毒性がエステル化によつてカルボキシル基を封ざると消失するという報告もある¹¹⁾。しかし一方、Triton WR-1339¹²⁾のような非イオン性表面活性剤が、長鎖脂肪酸とカップルして毒性を中和し、かつ発育支持に働くという報告、あるいはレシチンがアルブミンに代用しうるという観察等の場合は、これらの物質と脂肪酸との物理的親和性によつても考えられる。

宿主生体内でも、遊離脂肪酸は血漿アルブミンと結合し、あるいは血漿リポ蛋白中に他の脂質とともに高次の集合体の一要素として存在しているので、感染結核菌に利用されうることは、可能性として考えられるであろう。

しかし、結核菌が *in vivo* において、それ以外の物質から脂肪酸を利用しようとすれば、細胞内寄生菌である性質上、食細胞の脂質が一番有力視される。筆者らは結核菌が宿主食細胞の中にあつて、phagosomal membrane と密着し、形態学的¹³⁾にも生化学的¹⁴⁾にも強い相互作用のあることを見出した。このことから、感染菌が宿主細胞膜成分の主要をなすリン脂質を分解し、その分解生成物を利用する可能性を推論した¹⁵⁾。結核菌の分離用培地として一般に用いられる鶏卵培地において、必要な成分は卵黄であり、卵黄にはレシチンとコレステロールが大量に含まれている事実は、上記の推論と矛盾しないよ

うに思われる。殊にレシチン分子はグリセロール、脂肪酸、コリン、リン酸など結核菌によつて利用されうる分子構造から成り立っている。感染病巣において崩壊する宿主細胞膜のレシチンを、結核菌が栄養源としうる可能性は興味ある研究主題である。Boissevain と Schultz¹⁶⁾、そして Dubos¹⁷⁾ はそれぞれ卵黄リン脂質やスフィンゴミエリンが *in vitro* で結核菌の発育を支持することをみている。

三淵¹⁸⁾¹⁹⁾はキルヒナー合成液体培地において、アルブミンに替えてレシチンが有効であつたことを報告したが、レシチンのもつオレイン酸を菌が利用する可能性のみならず、このリン脂質が菌体周辺で形成するであろう親水性ゾルのもつ物理的条件にも注目している。

筆者ら²⁰⁾はレシチンとコレステロールとから成る人工膜(リポソーム)をつくり、これを組成を厳しく制限した合成培地に加え、結核菌に対する発育効果を観察することができた。このリポソームは電顕観察によると、菌体周辺に vesicle として付着しており、脂質分析によつてレシチンは分解され、コレステロールの一部は脂肪酸によつてエステル化されることが証明された。しかし、三淵らの成績と一致して過剰のレシチンはむしろ発育抑制に働いた。構成脂肪酸を異にする種々のレシチン分子種を用いると、効果的であつたジオレオイルレシチンのほか、ミスチン酸やラウリン酸をもつレシチンが意外にも発育支持効果を示した。

Burdon はバクテリアの脂肪染色にズダンブラック B を使用し、結核菌もこれに染まる脂肪滴のあることを報告した²¹⁾。また Shaefer と Lewis²²⁾ は電顕的に、結核菌あるいはその他の抗酸菌に球状の脂肪体を観察し、BSA とカップルさせたオレイン酸や、Tween 80 (polyethylene sorbitan monooleate) を培地に加えると菌の生育が促進されるとともに、この脂肪封体の数も次第に増加すると報告した。そして合成トリオレイン、エライジン酸、レシチン、ケファリンまたは Tween 20 などの添加によつても同じような変化が生じた。Triton WR-1339 やコレステロール、牛血清アルブミン Fr. V 等の添加ではこの変化はないが、ヒト、牛、家兎やモルモットの血清ではこの現象が起り、それは血清に含まれる脂質の影響と考えている。更に彼らは以上の過程は菌にとつて炭素源あるいはエネルギー源となる脂肪が、この形で貯えられると考えた。McCarthy⁹⁾ によれば、脂肪酸は鳥型菌と親和性を示し、直ちに取り込まれてほとんどトリグリセライドとなつた。そしてその一部は急速に利用されて炭酸ガスとして認められたが、残りは菌のエネルギー源として蓄積されると考えた。Weir²³⁾ も *M. smegmatis* でトリグリセライドへのオレートの取り込みと脂肪封体の出現との関連を研究している。

Barksdale と Kim²⁴⁾ はマウス足蹠で生育した *Mycobacterium*

bacterium sp. 1081 に、そして私たち¹³⁾はマウス肺で生育した *M. bovis* (Ravenel 株) に多くの脂肪封入体を認めている。

in vivo における菌の栄養素としての脂肪酸の由来は、食細胞のリン脂質あるいはトリグリセライドということになる。殊に食胞膜が菌と密着している場合には、そのリン脂質が注目される。感染菌が積極的に膜リン脂質に働くためにはホスホリパーゼ活性が必要であろう。筆者らは結核菌でその活性を観察し(未発表)、また Ono と Nojima は *M. phlei* からホスホリパーゼを分離精製し特徴づけた²⁵⁾²⁶⁾。ごく最近そらい菌でもホスホリパーゼ活性が検出されたことは興味深い²⁷⁾。

2) 抗菌因子としての遊離長鎖脂肪酸

本項では *in vitro* における遊離脂肪酸の抗菌作用について述べたあと、*in vivo* においてそれが感染抑制的に働きうる可能性について考察する。この問題は結核病学においては歴史的な背景をもつて今日に及んでいるが、今後は細胞表面膜における脂肪酸の動態を中心に、宿主寄生体相互作用の一要因としての新しい方向が開かれる可能性がある。

1920年代に McJunkin²⁸⁾、Boissevain²⁹⁾、Platnov³⁰⁾らによつて、遊離脂肪酸の抗結核菌作用が報告され、この時期、我が国においても遠藤³¹⁾、八谷³²⁾によつて同様の報告がなされている。これらの研究においては主としてオレイン酸が取り上げられ、結核菌に対する直接的な脂溶性作用が注目されているが、その後、若林³³⁾によつて長鎖脂肪酸の化学構造と抗菌性との関係についても多少の観察がなされ、熊谷³⁴⁾、矢川³⁵⁾はカプリン酸を用いて試験管内および動物実験を試みている。

試験管内での各種長鎖脂肪酸の抗結核菌作用は、更に近年になつて橋本³⁶⁾、Hart³⁷⁾そして筆者ら^{38)~40)}によつて行なわれ、特定の炭素数、不飽和度、イソメリズム、環境 pH、カルボキシル基の存在などの要因も明らかとなつた。飽和脂肪酸ではミスチン酸が、不飽和脂肪酸ではリノール酸、リノレン酸、アラキドン酸などが殊に活性の強いことが実証された(図1)。飽和のパルミチン酸、ステアリン酸は上記の脂肪酸と比べて抗菌活性は弱いが、パルミトオレイン酸、オレイン酸、あるいは α 位にヒドロキシル基を結合させたものは活性の増強が認められ、その構造の中の親水性と疎水性との平衡も活性に強く影響していることを示している。また、その作用点が菌細胞膜にあることも疑問の余地がない³⁾。

また一方、1950年代に Dubos⁴¹⁾、Patnode⁴²⁾の動物実験によつて、結核感染における感染性素因、抵抗性に関与する宿主組織脂肪酸の可能性が示唆された。これらの報告に関連して特に注目したいのは、1930年における戸田⁴³⁾の報告である。彼は感染組織においてレンチンがレ

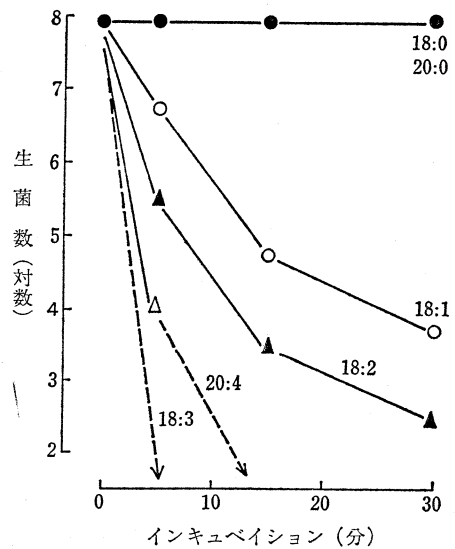


図1 遊離長鎖不飽和脂肪酸の結核菌に対する殺菌効果⁴⁰⁾

実験条件：脂肪酸濃度、0.04 mM；0.05 M 酢酸バッファ、pH 5.6；37°C。

18:0、ステアリン酸； 18:1、オレイン酸；

18:2、リノール酸； 18:3、リノレン酸；

20:0、アラキジン酸； 20:4、アラキドン酸。

シチナーゼによつて分解し、その際遊離するオレイン酸が結核菌に作用する可能性を指摘したことである。殊にその発想法が現在に生きる可能性のあることは後述する。

更にその後の関連文献を紹介すれば、Youmansら⁴⁴⁾⁴⁵⁾はBCG接種をうけたモルモット、あるいは家兎の肺から *in vitro* で結核菌の発育を阻止する物質を取り出し、マイコサプレッシンと名づけた。この物質は殺菌力をもつのみならず、菌の内部呼吸を阻止する性質をもつていた。pH 6~7 で98°Cに熱しても安定であり、非透析性、アルコール、アセトンに溶け、牛血清アルブミンで不活化された。マイコサプレッシンを動物に投与しても感染防御を与えないが、あらかじめ *in vitro* で菌を処理すると、その感染力が激減した。この物質はこれ以上精製されず同定もされていないが、脂肪酸である可能性は否定できないであろう。ただ脂肪酸であるとする、なぜBCG接種動物からのみ得られるのかという疑問がでてくるが、これについては私たちの研究を紹介したうえで改めて考えることにする。

筆者ら^{46)~48)}はBCGの静注をうけて腫大したマウスの脾のホモジネイトから、分別遠沈によつて顆粒分画を得、そのTriton X-100可溶成分をゲル濾過して一分画を分離した。この分画は酸性ホスファターゼ活性とカタプシン活性を伴う膜の分画であつたが、*in vitro* の酸性バッファ中で結核菌に対して殺菌作用を、また培地環境では静菌作用を発揮した。正常マウスの対応分画には同

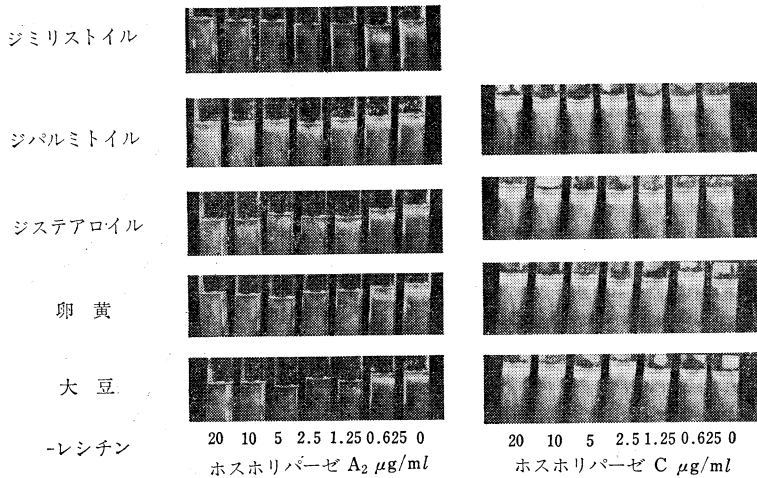


図2 レシチン・コレステロールリポソームで処理された結核菌に対するホスホリパーゼ A₂ の静菌効果

実験条件：キルヒナー半流動寒天へ接種後の2週発育，37℃。

実験成績：構成脂肪酸として抗菌活性の強いミリスチン酸や多価不飽和脂肪酸をもつ卵黄あるいは大豆レシチンの場合に静菌作用が強い。しかし、ホスホリパーゼCの存在ではいずれの分子種のレシチンの場合も旺盛な増殖がみられる。

じ条件で抗菌活性はなかつた。この膜分画の抗菌因子を求めたところ、上記水解酵素とは無関係で、分子量3,000~4,000程度のペプチドと遊離脂肪酸であつた。奇妙にも、抗菌活性のなかつた正常動物の分画から得た脂肪酸も、そうして分離された形で用いると同様に抗菌力を示した。このような成績から私たちは感染、あるいは抗原刺激をうけた脾の免疫関与細胞の膜の分子構築が変化を来し、抗菌因子が膜表層に露呈するのか、あるいは *in vitro* の抗菌試験の時点において、菌との接触による膜内在の酵素の活性化が起こり、抗菌因子が生成、遊離されたものかと想定した。一方、BCG 接種マウス肺においてもこのような抗菌因子が得られたが、その活性は脾由来のものに比べてはるかに弱かつた⁴⁸⁾。ところが、モルモットにおいては逆に BCG 接種動物肺からかなり強い抗菌因子の存在が認められ、脾では得られなかつた。以上の成績は結核菌がマウスにおいては脾より肺での増殖力が強く、他方モルモットでは肺より脾で増殖の旺盛であるという傾向とよく対応している。モルモット肺より得た抗菌因子の諸性質はマウス脾よりのものと非常に似ていた⁴⁹⁾。

Hart⁵⁰⁾ は *in vivo* でのみ抗結核性があり、ライソゾームに取り込まれる非イオン性表面活性物質 Triton WR-1339 をラットに注射したのち、肝よりライソゾームを集め、その抽出液の抗結核菌性を観察した。抗菌活性は酸性で強く、牛血清アルブミンで中和された。一応の分析結果から彼らは有効因子としてリピドを疑っているが、遊離脂肪酸の可能性を否定することはできないであろう。また、Wherrett と Huterer⁵¹⁾ は Triton WR-

1339 を投与した rat 肝のライソゾームに Bis(monoacyl glyceryl) phosphate が増加することを示した。リゾレンチンもまた脂肪酸と同様に表面活性物質であるが、リゾリン脂質の結核菌に対する活性はまだ明らかではない。Hart⁵⁰⁾ の成績では抗菌活性を発揮するとされ、筆者らの予備的な実験では抗菌作用はなく、むしろ発育支持効果があつた。使用量あるいは環境、構成脂肪酸の種類等が効果に違いを与えているのかもしれない。

Gaugas⁵²⁾ はそらい菌を用いた実験において、マクロファージの脂質と感染との関係を検討し、感染細胞リピドのうちで、もし菌の発育促進、あるいはその抑制に関与する物質があるとすれば、それは不飽和脂肪酸であろうと述べている。

その後最近になつて、Kochan⁵³⁾⁻⁵⁷⁾ の研究グループは数次にわたる論文を発表し、活性マクロファージの抗結核菌性が、遊離長鎖脂肪酸であることを報告した。そうした脂肪酸はマクロファージのリパーゼによつて、リポ蛋白やリン脂質から遊離するものであろうと述べ、必ずしも食菌現象に伴わないで細胞培養環境に放出されることを観察した。

以上のように宿主組織の遊離脂肪酸が、結核感染の進展に関与しうる可能性が示唆されているが、感染の場に抗菌性遊離脂肪酸があるという事実だけでは説得力が不十分であり、殊に *in vivo* においては、そうした脂肪酸が体液の蛋白による中和作用をまぬがれて菌に働きうる条件が検討されねばならない。

私たちは一つの作業仮説であるが、そのような条件として、マクロファージに取り込まれた菌の表層が、食胞

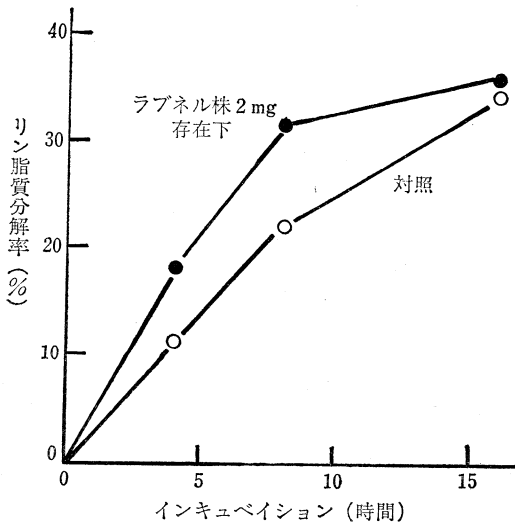


図3 食細胞膜分画のホスホリパーゼA活性の結核菌添加による増強⁶⁰⁾

実験条件: BCG 感作モルモット腹腔からのカゼイン誘出多形核白血球膜分画 (リン脂質 158 μg , 蛋白質 375 μg), *M. bovis* (ラブネル株) 2 mg, [^{14}C]-リン脂質 (14,000 cpm), 4 mM Ca^{2+} , 0.4 mM クエン酸ソーダーリン酸バッファ pH 7.0, 全量 250 μl , 37 $^{\circ}\text{C}$.

膜と密着した状況を考えた。その際、密着面において膜リン脂質の分解 (膜内在のホスホリパーゼの活性化による) として) 由来する遊離脂肪酸が、血清蛋白の中和作用をうけることなく、直接的に菌に作用する可能性がありうるであろう。食胞膜の崩壊は結局はその細胞の死につながるるとすれば、細胞の自己犠牲による感染防御といえるかもしれない。この可能性を検討する一助として、私たちはレシチンとコレステロールからなる人工膜 (リポソーム) を調製して菌と混合インキュベイトし、この系にホスホリパーゼ A₂ を添加することによって結核菌の殺菌されること、また、半流動寒天における静菌現象としても確認できた。この際用いるレシチンの分子種をかえると、その構成脂肪酸に抗菌力のあるミスチン酸や不飽和脂肪酸をもつレシチンに限って効果を示した。なお、添加酵素をホスホリパーゼCに替えたときには、脂肪酸の種類をとわず菌増殖の促進を認めた⁵⁹⁾ (図2)。

このような実験は更にリポソームに替えて、モルモットの腹腔滲出細胞より得た膜分画を用いても再現できた。しかも興味あることに、ホスホリパーゼ A₂ につけ加えてそれ自体では効果の少ないコレステロールエステルを添加すると、抗菌効果は一段と顕著にあらわれた⁵⁹⁾。

以上のことから、膜の崩壊に伴う脂肪酸の遊離とその動態は、そこに密着している菌を傷害することが示されたわけであるが、exogenous に酵素を与えなくとも、混合インキュベイトの時間を延長すれば、膜自体に内在す

る酵素が働いて同様の抗菌効果を示す見も得られつつある。このモルモット腹腔滲出細胞の膜分画中のホスホリパーゼ A₂ 活性は、結核菌と混合インキュベイトすることによって増強された⁶⁰⁾ (図3)。また、脂肪酸あるいはリゾレシチンの添加量によって刺激または阻害がみられた。

更に電顕的な形態観察によつて、食胞膜と菌との密着の現場と、その部位における菌崩壊像も次第に得られつつある⁶¹⁾⁶²⁾¹³⁾。

文 献

- 1) 大野公吉: 脂質化学, 中外医学社, 東京, p. 368, 1972.
- 2) Nieman, C.: Influence of trace amounts of fatty acids on the growth of microorganisms, *Bacteriol. Rev.*, 18: 147, 1954.
- 3) Kanai, K. and Kondo, E.: Review: Antibacterial and cytotoxic aspects of long-chain fatty acids as cell surface events: selected topics, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 32: 135, 1979.
- 4) Dubos, R.J. and Davis, B.D.: Factors affecting the growth of tubercle bacilli in liquid medium, *J. Exptl. Med.*, 83: 409, 1946.
- 5) Davis, B.D. and Dubos, R.J.: The binding of fatty acids by serum albumin, a protective growth factor in bacteriological media, *J. Exptl. Med.*, 86: 215, 1947.
- 6) Hirsch, J.G.: Charcoal media for the cultivation of tubercle bacilli, *Amer. Rev. Tuberc.*, 70: 955, 1954.
- 7) Dubos, R.J.: The effect of lipids and serum albumin on bacterial growth, *J. Exptl. Med.*, 85: 9, 1947.
- 8) Lynn, M. et al.: Role of bovine serum albumin in the nutrition of *Mycobacterium bovis*, *Appl. Environ. Microbiol.*, 38: 806, 1979.
- 9) McCarthy, G.: Utilization of palmitic acid by *Mycobacterium avium*, *Infect. Immun.*, 4: 199, 1971.
- 10) Spector, A. A. et al.: Binding of long-chain fatty acids to bovine serum albumin, *J. Lipid Res.*, 10: 56, 1969.
- 11) Kodicek, E.: The effect of unsaturated fatty acids on gram-positive bacteria, *Symp. Soc. Exptl. Biol.*, 3: 217, 1949.
- 12) Hedgecock, L.W.: Complexing of fatty acids by Triton WR-1339 in relation to growth of *Mycobacterium tuberculosis*, *J. Bacteriol.*, 103: 520, 1970.
- 13) Kanai, K. et al.: Ultrastructural study of mycobacteria in experimentally produced lung lesions of mice, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 32: 327, 1979.
- 14) Kondo, E. et al.: Analysis of host-originated lipids associated with "in vivo grown tubercle bacilli", *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 23: 315, 1970.
- 15) Kanai, K. and Kondo, E.: Review: Subcellular and intercellular aspects of tuberculous infection in reference to protection and sensitization, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 25: 133, 1972.

- 16) Boissevain, C. H. and Schultz, H. W.: A lipid growth factor for the tubercle bacillus, *Amer. Rev. Tuberc.*, 38: 624, 1938.
- 17) Dubos, R.J.: The effect of sphingomyelin on the growth of tubercle bacilli, *J. Exptl. Med.*, 88: 73, 1948.
- 18) 三淵一二: 結核菌の深部発育に関する研究. 第3報. 牛血清及び卵黄中結核菌深部発育因子について, *結核*, 28: 193, 1952.
- 19) 三淵一二: 結核菌の深部発育に関する研究. 第4報. 深部発育因子としての磷脂質特に Lecithin について, *結核*, 28: 448, 1952.
- 20) Kondo, E. and Kanai, K.: An attempt to cultivate mycobacteria in simple synthetic liquid medium containing lecithin-cholesterol liposomes. *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 29: 109, 1976.
- 21) Burdon, K.L.: Fatty material in bacteria and fungi revealed by staining dried, fixed slide preparations, *J. Bacteriol.*, 52: 665, 1946.
- 22) Schaefer, W.B. and Lewis, C.W.: Effect of oleic acid on growth and cell structure of mycobacteria, *J. Bacteriol.*, 90: 1438, 1965.
- 23) Weir, M.P. et al.: Relationship between oleic acid uptake and lipid metabolism in *Mycobacterium smegmatis*, *Amer. Rev. Respir. Dis.*, 106: 450, 1972.
- 24) Barksdale, L. and Kim, K. S.: *Mycobacterium*, *Bacteriol. Rev.*, 41: 217, 1977.
- 25) Ono, Y. and Nojima, S.: Phospholipases of the membrane fraction of *Mycobacterium phlei*, *Biochim. Biophys. Acta*, 176: 111, 1969.
- 26) Ono, Y. and Nojima, S.: Phospholipase A of *Mycobacterium phlei*: A regulatory membrane enzyme with ferric ions as effector, *J. Biochem.*, 65: 979, 1969.
- 27) 柏原嘉子他: 鼠らい菌小川株 (R 型) のホスホリパーゼ活性について, 第53回日本らい学会総会抄録, 17, 1980.
- 28) McJunkin, F.A.: The solvent action of oleic acid on cultures of tubercle bacilli, *Amer. Rev. Tuberc.*, 8: 393, 1923.
- 29) Boissevain, C.H.: The action of unsaturated fatty acids on tubercle bacilli, *Amer. Rev. Tubercle*, 13: 84, 1926.
- 30) Platonov, G.: An explanation of the therapeutic action of *Oleum jecoris*, *Amer. Rev. Tuberc.*, 14: 549, 1926.
- 31) 遠藤繁清・石川友示: 種々ノ油剤ノ結核菌ニ及ボス影響, *結核*, 4: 595, 1926.
- 32) 八谷常太郎他: 油類ノ結核菌ニ及ボス影響, *結核*, 6: 1407, 1925.
- 33) 若林 宏: 脂肪酸類ノ結核菌発育ニ及ボス影響ニ就テ, *結核*, 9: 733, 1931.
- 34) 熊谷岱蔵: 肺結核 (昭和7年4月1日第29回日本内科学会宿題報告), *日本内科学雑誌*, 20: 47, 1932.
- 35) 矢川元定: 動植物性脂油の結核菌に及ぼす作用, *日本内科学雑誌*, 29: 219, 1941.
- 36) 橋本達一郎他: 結核菌に対する脂肪酸の作用について, *医学と生物学*, 44: 91, 1957.
- 37) Hart, D.P. et al.: The lethal effect of cotton-wool lipid on tubercle bacilli in acid conditions and its prevention by surface active agents, *J. Hyg. Camb.*, 69: 509, 1962.
- 38) Kondo, E. and Kanai, K.: The lethal effect of long-chain fatty acids on mycobacteria, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 25: 1, 1972.
- 39) Kondo, E. and Kanai, K.: Further studies on the lethal effect of long-chain fatty acids on mycobacteria, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 29: 25, 1976.
- 40) Kondo, E. and Kanai, K.: The relationship between the chemical structure of fatty acids and their mycobactericidal activity, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 30: 171, 1977.
- 41) Dubos, R.J.: The effect of organic acids on mammalian tubercle bacilli, *J. Exptl. Med.*, 92: 319, 1950.
- 42) Patnode, R.A.: Tissue fatty acids and their possible relationship to the natural resistance of rabbits to infection with human-type tubercle bacilli, *Am. Rev. Tuberc.*, 69: 710, 1954.
- 43) Toda, T.: Studien über die Lezithinase der Bakterien und über die Frage der Bakteriolyse der saurefesten Bazillen in der Lezithinemulsion, *Zbl. Bakteriol.*, 117: 489, 1930.
- 44) Youmans, A. S. and Youmans, G. P.: Effect of mycosuppressin on the respiration and growth of *Mycobacterium tuberculosis*, *J. Bacteriol.*, 84: 708, 1962.
- 45) Youmans, G. P. and Youmans, A. S.: Effect of mycosuppressin on the course of experimental tuberculosis in mice, *J. Bacteriol.*, 84: 701, 1962.
- 46) Kanai, K. and Kondo, E.: Studies on lysosomal response to tuberculous infection in mice, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 21: 415, 1968.
- 47) Kanai, K. and Kondo, E.: Separation and properties of the mycobactericidal principle from lysosomal components of tuberculous mice, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 22: 309, 1969.
- 48) Kanai, K. and Kondo, E.: A suggested role of the lysosomal membrane as a part of the defence mechanism against tuberculous infection, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 23: 295, 1970.
- 49) 金井興美・近藤瑩子: BCG 再接種モルモット肺の細胞顆粒画分から抗結核菌物質の分離とその性状. IV. 膜の構成因子としての性格, *結核*, 45: 171, 1970.
- 50) Hart, D.P. et al.: Suggested role of lysosomal lipid in the contrasting effects of "Triton WR-1339" and dextran on tuberculous infection, *Nature*, 223: 672, 1969.
- 51) Wherrett, J.R. and Huterer, S.: Enrichment of Bis-(monoacylglyceryl) phosphate in lysosomes from rat liver, *J. Biol. Chem.*, 247: 4114, 1972.
- 52) Gaugas, J.M. et al.: Association of macrophage lipids with *Mycobacterium lepraemurium* in the mouse thymus and lymph node, *Brit. J. Exptl. Pathol.*, 51: 87, 1970.
- 53) Kochan, I. et al.: Effect of normal and activated cell fraction on the growth of tubercle bacilli,

- Infect. Immunity, 6: 142, 1972.
- 54) Kochan, I. and Golden, C.A.: Antimycobacterial effect of lysates prepared from immunologically activated macrophages, *Infect. Immunity*, 8: 388, 1973.
- 55) Kochan, I. and Berendt, M.: Fatty acid-induced tuberculocidal activity in sera of guinea pigs treated with bacillus Calmette-Guerin and lipopolysaccharide, *J. Infect. Dis.*, 129: 696, 1974.
- 56) Kochan, I. and Goulden, C.A.: Immunological nature of antimycobacterial phenomenon in macrophages, *Infect. Immunity*, 9: 249, 1974.
- 57) Hemsworth, G.R. and Kochan, I.: Secretion of antimycobacterial fatty acids by normal and activated macrophages, *Infect. Immunity*, 19: 170, 1978.
- 58) Kondo, E. and Kanai, K.: Antimycobacterial activity of lecithin-cholesterol liposomes in the presence of phospholipase A₂, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 31: 249, 1978.
- 59) Kanai, K. and Kondo, E.: Phospholipase A₂-induced antimycobacterial activity in the membrane fraction obtained from peritoneal exudate cells of guinea pigs, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 33: 87, 1980.
- 60) 金井興美・近藤瑩子: 食細胞膜ホスホリパーゼAの結核菌による活性化, *結核*, 55: 184, 1980.
- 61) Leake, E. S. and Myrvik, Q.N.: Interaction of lysosome-like structure and phagosomes in normal and granulomatous alveolar macrophages, *J. Reticuloendothel. Soc.*, 8: 407, 1970.
- 62) Leake, E. S. et al.: In vitro interactions of the BCG and Ravenel strains of *Mycobacterium bovis* with rabbit macrophages: adherence of the phagosomal membrane to the bacterial cell wall and the problem of the peribacillary space, *J. Reticuloendothel. Soc.*, 22: 129, 1977.